

BK

# Best Available Copy

Octrooiraad



⑩ A Terinzagelegging ⑪ 7807819

Nederland

⑬ NL

- ⑭ Gesubstitueerde 1-thienyl- en  
furyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepineverbindingen met o.a.  
cardiovasculaire activiteit.
- ⑮ Int.Cl.: C07D405/04, A61K31/55, C07D409/04.
- ⑯ Aanvrager: SmithKline Corporation te Philadelphia, Pennsylvania, Ver. St. v.  
Am.
- ⑰ Gem.: Ir. H.M. Urbanus c.s.  
Vereenigde Octroobureaux  
Nieuwe Parklaan 107  
2587 BP 's-Gravenhage.

---

⑲ Aanvraag Nr. 7807819.

⑳ Ingediend 21 juli 1978.

㉑ --

㉒ --

㉓ --

㉔ --

㉕ --

㉖ --

㉗ --

---

㉘ Ter inzage gelegd 23 januari 1980.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende  
beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

---

VO 5490

Smithkline Corporation,  
PHILADELPHIA, Pennsylvania, Verenigde Staten van Amerika

Gesubstitueerde 1-thienyl- en furyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-  
benzazepineverbindingen met o.a. cardiovasculaire activiteit.

De uitvinding omvat een nieuwe groep verbindingen die hierdoor worden gekenmerkt dat het 1-thienyl- en 1-furyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinen zijn die 2 hydroxylsubstituenten in de benz-ring van de benzazepine-kern bezitten. Deze nieuwe verbindingen zijn vanwege hun perifere dopaminergetische activiteit vooral nuttig als cardiovasculaire middelen. Tevens vertonen zij activiteit bij dierproeven die dienen om d.m.v. activiteit bij de centrale dopamine-receptoren anti-parkinsonisme te voorspellen. In het algemeen kan derhalve worden gezegd dat zij zowel perifere als centrale dopaminergetische activiteit bezitten.

De structuren van de verbindingen volgens de uitvinding worden specifiek hierdoor gekenmerkt dat zij een thiényl- of furyl-heteroring op de 1-plaats van het 2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinesysteem bezitten. Voorbeelden van deze nieuwe groep verbindingen zijn die welke door de formules (1) worden voorgesteld, waarin:

R = waterstof, fenetyl, benzyl, lager alkanoyl met 1 - 5 koolstofatomen, zoals formyl, acetyl of trifluoracetyl, lager alkyl met 1 - 5 koolstofatomen, hydroxyethyl of lager alkenyl met 3 - 5 koolstofatomen;

R<sub>1</sub> = waterstof, halogeen, trifluormethyl, lager alkylthio, zoals methylthio of ethylthio, trifluormethylthio, methyl of methoxy;

R<sub>2</sub> en R<sub>3</sub> elk waterstof, lager alkyl met 1 - 5 koolstofatomen, lager alkanoyl met 2 - 5 koolstofatomen of, tezamen genomen, methyleen of ethyleen zijn;

R<sub>4</sub> = waterstof, halogeen zoals F, Cl of Br, cyanomethyl, carbomethoxy of methyl en

X = -O- of -S-.

7807819

Uit bovenstaande structuurformules blijkt dat de hetero-ring op zijn 2' (alfa) of 3' (beta) plaats is aangeschikt. De substituenten aan de beide hetero-ringen worden slechts beperkt door de regels van de furan- of de thiofuranchemie doch vanzelfsprekend zijn ze aan C-atomen gehecht.

De thiénylverbindingen genieten de voorkeur, aangezien de furylverbindingen van dit type soms minder actief en giftiger zijn dan de overeenkomstige thiénylverbindingen.

Een ondergroep van verbindingen binnen bovenstaande hoofdgroep omvat de verbindingen met de formule (1) waarin:

R = waterstof of methyl;

R<sub>1</sub> = waterstof of chloor;

R<sub>2</sub> en R<sub>3</sub> aan elkaar gelijk zijn en waterstof, methyl of acetyl voorstellen;

R<sub>4</sub> = waterstof of methyl en  
X = S.

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen tevens een vierde benzo-substituent, b.v. op de 9-plaats bevatten, doch het is nog nooit gebleken dat deze van biologisch standpunt bezien enig voordeel opleveren. De verbindingen waarin R<sub>2</sub> en R<sub>3</sub> hogere alkyl- of alkanoylgroepen zijn of een alkyleenketen vormen zoals de methyleendioxy-bevattende verbindingen op de 7,8-plaatsen alsmede de N-benzyl-, fenetyl- of alkanoylbewattende soortgenoten zijn van groot belang als tussenprodukten. Methyleendioxy-3-benzazepinen van een andere groep worden in het Amerikaanse octrooischrift 3 795 683 vermeld.

De farmaceutisch aanvaardbare zuuradditiezouten die even nuttig zijn als de vrije basen met de formule (1) en die op bekende wijze worden verkregen, worden met behulp van anorganische of organische zuren bereid, zoals b.v.: maleïnszuur, fumaarzuur, benzoëzuur, ascorbinezuur, pamoïnezuur, barnsteenszuur, bismethyleen-salicylzuur, methaansulfonzuur, ethaandisulfonzuur, azijnzuur, oxaalzuur, propionzuur, wijnsteenszuur, salicylzuur, citroenzuur, gluconzuur, aspartinezuur, stearinzuur, palmitinezuur, itaconzuur, glycolzuur, p-aminobenzoëzuur, glutaminezuur,

7807819

benzeensulfonzuur, waterstofchloride- en waterstofbromidezuur, zwavelzuur, cyclohexylsulfaminezuur, fosfor- en salpaterzuur. De quaternaire zouten omvatten die welke van organische halogeniden zijn bereid, zoals methyljodide, ethyljodide of benzylchloride, methyltosylaat of mesylaat die men aan het basische 3-centrum of aan een reactief thiocentrum vindt. Weliswaar vormen de 1-furylbenzazepinen gemakkelijk zouten met sterke anorganische zuren zoals zwavelzuur of waterstofchloridezuur, doch zulke zouten zijn minder stabiel en moeilijk te zuiveren, om welke reden de furyl-bevattende verbindingen het beste als base of als zout van een organisch of zwak anorganisch zuur kunnen worden toegepast.

Bepaalde 1-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinen zijn in het Amerikaanse octrooischrift 3 393 192, in het Britse octrooischrift 1 118 688 en in het Zwitserse octrooischrift 555 831 beschreven, met inbegrip van algemene bereidingswijzen. Hierin worden echter geen 1-heterogesubstitueerde verbindingen beschreven.

Het zal deskundigen duidelijk zijn dat de verbindingen met de formule (1) in de vorm van diesterisomeren kunnen voorkomen die in d of l optische isomeren kunnen worden gesplitst. Het splitsen van optische isomeren kan geschikt door gefractioneerde kristallisatie van de zouten van de base of van vaste derivaten daarvan met optisch actieve zuren uit geschikte oplosmiddelen plaatsvinden. Tenzij andere vermeld, worden in deze beschrijving en conclusies alle isomeren, gescheiden of gemengd, bedoeld. Als de isomeren worden gescheiden is meestal één van de isomeren farmacologisch het meest actief, gewoonlijk het d-isomeer.

De verbindingen met de formule (1) waarin R een waterstofatoom is worden in het algemeen uit tussenprodukten met de formule (3) bereid, waarin R = waterstof, lager alkyl, benzyl of lager alkenyl; R<sub>1</sub> en X een bovenstaande omschrijving voldoen; R<sub>2</sub> en R<sub>3</sub> lager alkyl zijn of gezamen een lagere alkylengroep vormen en R<sub>4</sub> = waterstof of een chemisch inerte substituent uit bovenbeschreven groep is, d.m.v. een intramoleculaire cyclisatie

die door reactie met een reactiecomponent zoals zwavelzuur alleen of gemengd met geschikte oplosmiddelen zoals trifluorazijnzuur, polyfosforzuur of een dergelijk dehydrateringsmiddel tot stand wordt gebracht.

5 Gemengde met alkoxygroepen gesubstitueerde verbindingen worden bereid door het juiste heteroarylethylamine-uitgangsmateriaal te kiezen.

10 De cyclisatie wordt het best zo uitgevoerd dat de methyleendioxy od dimethoxyethers ontstaan, waarne deze ethergroepen desgewenst d.m.v. een mild afsplitsingsmiddel zoals boriumtrichloride voor de methyleendioxy- of tribromide voor de dimethoxyether worden verwijderd.

15 De heteroarylethylaminen (4) die als uitgangsmaterialen voor deze methode worden gebruikt zijn bekende verbindingen of worden volgens soortgelijke methoden als in de ter toelichting gegeven voorbeelden worden beschreven bereid.

20 De 6-gesubstitueerde verbindingen worden eventueel bereid door een 7,8-dihydroxy-1-(furyl of triënyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine met 2,3-dichloor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon of een dergelijk hydrochinon-oxydatiemiddel tot het 7,8-dion te oxydaren. Dit laat men vervolgens met een chinon-additief middel, een "nucleophilic" reactiemiddel zoals methylmercaptan, trifluormethylmercaptan, waterstofchloride of waterstofbromide (in het geval dat er geen zuurgevoelige groepen zijn) in methanol bij ongeveer kamertemperatuur reageren, waardoor de gewenste 6-gesubstitueerde verbinding wordt verkregen.

25 De 6-broom-bevattende verbinding kan desgewenst in veel gevallen als tussenprodukt voor b.v. de bereiding van 6-chloor of 6-jood soortgenoten of de 6-lithium-tussenprodukten dienen.  
30 Laatgenoemde lithiumverbindingen kan men met een aantal andere gebruikelijke reactiecomponenten laten reageren om 6-substituenten zoals met jood of hexachloorethaan in te voeren om jood of chloor in te voeren.

35 Om de verbindingen met de formule (1) waarin R hydroxyethyl, lager alkyl of lager alkenyl is te bereiden, worden de



7807819

overeenkomstige benzazepinen waarin R een waterstofatoom is volgens bekende werkwijzen met ethyleenoxyde, een reactief lager alkyl halogenide zoals het bromide of chloride of een reactief alkenylhalogenide zoals een allylbromide of chloride gealkyleerd.

Voor het bereiden van de produkten waarin R<sub>2</sub> en/of R<sub>3</sub> waterstof zijn moet men er goed aan de reactie met het alkyleringmiddel met de overeenkomstige met methoxy gesubstitueerde benzazepinen in een insert oplosmiddel zoals methanol of aceton, het liefst bij teruglozingstemperatuur en in aanwezigheid van een basisch condensatiemiddel zoals kaliumhydroxyde of kaliumcarbonaat te laten verlopen. Door het aldus verkregen produkt met b.v. boriumtribromide of andere ether-splitsende middelen te behandelen verkrijgt men de actieve met hydroxyl gesubstitueerde benzazepinen. Als een reactief centrum zoals een methylthiogroep aanwezig is, dan wordt het quaternaire sulfoniumzout verkregen. Dit kan desgewenst opnieuw in het methylthiozout worden omgezet door het met een keukenzoutoplossing, 1N waterstofbromidezuur of een andere bron van halogenionen te verwarmen. De 3-methyl soortgenooten vormen een belangrijk onderdeel van de uitvinding.

De verbindingen met de formule (1) waarin R een methylgroep is worden geschikt uit 7,8-dimethoxy-gesubstitueerde benzazepinen bereid waarin R een waterstofatoom is door ze met mierenzuur/formaldehyde te laten reageren. Behandeling van het aldus verkregen produkt met boortribromide levert de overeenkomstige 7,8-dihydroxy-gesubstitueerde benzazepinen op. Een andere werkwijze voor het bereiden van de belangrijke N-methylverbindingen is de omzetting van de 3-waterstofverbinding in de N-formyl-soortgenoot, waarna deze d.m.v. lithiumaluminiumhydride wordt gereduceerd; derhalve een reactie in 2 trappen.

De dialkanoyloxy-derivaten zoals de belangrijke 7,8-diacetoxyverbindingen kunnen ook worden bereid door directe O-acylering van de dihydroxyverbinding waarvan de N-plaats door protonering is geblokkeerd, zoals door toepassing van het 6-halo-7,8-dihydroxy-1-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-



7807819

hydrobromide in trifluorazijnzuur bij omgevingstemperatuur met het anhydride of halogenide. De N of 3-lager alkanoylsoortgenoten in de dihydroxyreeks worden geschikt bereid door N-acylering van het methoxy- of methyleendioxyderivaat gevolgd door afsplitsing van de beschermende groep d.m.v. boortribromide of -chloride.

Ook directe N-alkanoylering van de dihydroxyverbindingen onder beheerde omstandigheden is mogelijk door de juiste hoeveelheden in de techniek bekende reactiecomponenten te laten inwerken.

Zoals in de toelichtende voorbeelden wordt vermeld kan elke ongewenste O-acylering hydrolyse onder milde omstandigheden nodig maken.

De tussenprodukten met de formule (3) worden geschikt bereid door verwarming van equimolaire hoeveelheden van een epoxyethylthiofeen of furan met een 3,4-dialkoxyfenethylamine dat bekend is of op in de techniek bekende wijze wordt bereid en elk op de juiste wijze zijn gesubstitueerd, welke reactie men al of niet in een inert organisch oplosmiddel zoals tetrahydrofuran kan laten verlopen. Men verwarmt bij voorkeur op een stoombad of bij terugvloeitemperatuur gedurende 12 - 24 uur. Het gewenste ethyleenoxyde wordt geschikt bereid door het hetero-aldehyde met natriumhydride(trimethylsulfonium)jodide te laten reageren.

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen geschikt worden bereid volgens een naar de mening van aanvraagster oorspronkelijke en tot nu toe in de benzazepine-chemie onbekende reactie (Reactieschema (A)).

Men laat de 1-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinen met de formule (4) met verbindingen (5) reageren waarin R-R<sub>4</sub> en X aan bovenstaande omschrijving voldoen. Het zal deskundigen duidelijk zijn dat bepaalde verbindingen zoals thiofeen op de plaats naast het hetero-ringlid zullen reageren totdat genoemde plaats is bezit. De methode is b.v. zeer geschikt om 2'-thiënyl-verbindingen te bereiden. Men kan de reactie ook zo laten verlopen dat mengsels van mono- en polygesubstitueerde produkten ontstaan die op bekende wijze kunnen worden gescheiden. Als 1 of beide alfa-plaatsen in de heteroring zijn bezet, dan verloopt de

7807819

reactie aan de overblijvende alfa-plaats of op de beta-plaats.

Men kan de reactie ook laten verlopen door van de verbinding met de formule (4) uit te gaan doch i.p.v. een heterocyclische verbinding (5) benzene dat activerende groepen zoals fenol of anisool bezit toe te passen waardoor gesubstitueerde 1-fenylbenzazepinen worden verkregen. R-R<sub>4</sub> voldoen aan bovenstaande omschrijving doch gemakshalve gebruikt men de 1-hydroxybenzazepinen in de vorm van de diëther (b.v. R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> = methyl of, gezamen, methyleen) met of zonder beschermde N of 3-plaats zoals in de techniek bekende N-beschermende groepen, b.v. benzyl of carbobenzoxy waardoor de 3-waterstofverbindingen ontstaan.

Men laat de reactie bij omgevingstemperatuur, b.v. bij kamertemperatuur, gedurende een geschikte tijd, b.v. 1 - 24 uur verlopen. Voor een laboratoriumproef is een nacht bij kamertemperatuur een geschikt tijdsverloop. Als oplosmiddel kiest men (eventueel een overmaat van) een inert organisch oplosmiddel waarin de reactiecomponenten oplosbaar zijn, zoals b.v. trifluorazijnzuur, methyleenchloride, trichloorethaan, chloroform of tetrachloormethaan. Tevens dient minstens 1 equivalent zure katalysator zoals trifluorazijnzuur, zwavelzuur, boriumtrifluoeretheraat, enz. aanwezig te zijn. Bepaalde 1-hydroxy- of alkoxybenzazepinen zijn in de techniek bekend; zie b.v. G. Hazebroucq, Compt. Rend. 257, 923 (1963) (C.A. 59, 12759) of J. Likforman, Compt. Rend. 268, 2340 (1969) (C.A. 71, 61184). De specifieke 1-hydroxy-7,8-dihydroxy-benzazepine-uitgangsmaterialen die hier worden toegepast zijn echter nieuw en worden volgens in de voorbeelden beschreven werkwijzen bereid.

De actieve dopaminergerische verbindingen volgens de uitvinding die hier worden toegepast stimuleren perifere dopamine-receptoren; zij vergroten b.v. de doorstroming van bloed door de nieren en verlagen uiteindelijk de bloeddruk. Deze bloedvatverwijdende activiteit van de benzazepineverbindingen met de formule (1) wordt bij een onder narcose gebrachte hond bepaald. Bij deze farmacologische proef wordt telkens na 5 minuten met steeds toenemende hoeveelheden 3 voudig, te beginnen met 0,1 mcg/kg/min tot en met 810 mcg/kg/min aan onder narcose zijnde normo-

7807819

tensieve honden toegediend waarbij de volgende parameters worden bepaald: slagaderlijke bloedstroom door de nieren, slagaderlijke bloedstroom door het ileum, slagaderlijke bloeddruk en aantal hartslagen. De resultaten worden vermeld als percentage verandering, toename of afname, bij piek-respons (vergelijken met de waarden die voor de toediening van de farmaca waren verkregen), waarbij voor een aanmerkelijke uitwerking de bloedstroom door de nieren (toename) en de weerstand in de bloedvaten van de nieren (afname) ongeveer 10% of meer dient te zijn. De uitwerking op de weerstand in de vaten van de nieren kan uit de verandering in bloedstroom door de nieren en in de bloeddruk in de slagaderen worden berekend. Om het mechanisme vast te stellen wordt nagegaan in hoeverre karakteristieke actieve niersvatenverwidende verbindingen door bulbocapnine dat een specifiek blokkeringsmiddel voor dopamine receptoren van de nieren is worden geblokkeerd. Karakteristieke verbindingen met de formule (1) zijn b.v.: 7,8-dihydroxy-1-(2'-thiänyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrobromide dat na op bovenbeschreven wijze te zijn toegediend bij een dosis van 30 mcg/kg de weerstand in de vaten van de nieren met 30% verminderde; 7,8-dimethoxy-1-(5'-methyl-2'-thienyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrochloride dat een ED<sub>15</sub> van 2,3 mcg/kg had; 7,8-dihydroxy-1-(3'-thiänyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrobromide dat een ED<sub>15</sub> van 40 had; en het 5-methyl-2-thiänyl met 50. ED<sub>15</sub> is derhalve de cumulatieve dosis welke bij toediening de weerstand in de vaten van de nieren met 15% doet afnemen. (R =  $\frac{B.P. \text{ in mm/Hg}}{B.F. \text{ cm}^3/\text{min}}$ ).

Behalve een vaatverwidende activiteit op de vaten van de nieren via een dopaminerigisch effect, blijken bepaalde benzazopineverbindingen met de formule (1) een zwakke diuretische activiteit te bezitten. Zulk een diuretische activiteit wordt volgens de genormaliseerde met-kuikenzout-belaste-rat-methode bepaald. Een te beproeven verbinding wordt i.p. in doses van 10 tot 40 mg/kg toegediend en de parameters die worden bepaald zijn urine-volume (per uur gedurende 3 uren), alsmede het natrium- en het kaliumgehalte. Ook kan men gebruikelijke diuretische

7807819

proeven met honden doen. 7,8-Dihydroxy-1-(2-thienyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrobromide dat bij fosfaat-mannitol honden werd beproefd veroorzaakte een aanmerkelijke toename van de plasmastroom in de nieren bij een dosis van slechts 5 10 en 20 µg/kg/min. i.v. Soortgelijke resultaten werden bij orale doses van 20 mg/kg bereikt.

De benzazepineverbindingen met de formule (1) vertonen ook een zekere anti-parkinsonisme activiteit als gevolg van centrale dopaminergetische activiteit zoals blijkt bij een gewijzigde standaard-farmacologische dierproef die door Ungerstedt et al., in Brain Research 24, 1970, 485-493, wordt beschreven. 10 De werkwijze berust op door farmaca veroorzaakte rotatie van ratten die grote kwetsuren aan 1 zijde van de substantia nigra bezitten. Kort gezegd berust de proef op de kwantitatieve bepaling 15 van rotatief gedrag bij ratten waarbij 6-hydroxydopaminekwetsuren van het nigrostriatale-dopaminesysteem zijn veroorzaakt. Een hersenkwetsuur in de linker substantia nigra heeft tot gevolg dat de dopamine-receptor in het linker staartgedeelte (Engels: caudate) hypersensitief wordt tengevolge de veroorzaakte 20 degeneratie van de nigrale cellichamen. Deze kwetsuren vernietigen de bron van het neurotransmitter-dopamine in het caudaat doch laten de caudaat-cellichamen en hun dopamine-receptoren intact. 25 Activering van deze receptoren door farmaca die contralaterale rotatie t.a.v. de gekwetste zijde van de hersenen veroorzaken, wordt als maat voor de centrale dopaminergetische activiteit van het farmacon gebruikt.

Verbindingen waarvan bekend is dat ze klinisch doeltreffend bij het bestrijden van parkinsonisme zijn, zoals L-dopa en apomorfine, zijn ook doeltreffend t.a.v. de rotatie van ratten. 30 Deze verbindingen activeren direct de dopamine-receptoren en veroorzaken een rotatie van de gekwetste rat naar de andere kant.

Rotationele activiteit wordt omschreven als het in staat zijn van een verbinding om na het, meestal intraperitoneaal (i.p.), toedienen, gedurende 2 uur 500 rotaties naar de tegen- 35 gestelde zijde te bewerkstelligen. De daarvoor vereiste dosis



7807819

wordt de  $RD_{500}$ -waarde genoemd.

Karakteristieke verbindingen met de formule (1) zoals 7,8-dihydroxy-1-(2'-thiënyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrobromide, de 3'-thiënyl en de 5'-methyl-3'-thiënyl soortgetallen blijken bij dierproeven met ratten activiteit te vertonen, i.p. bij 5,5 ( $ED_{500}$ ), 5 (actief) en 1,5 ( $ED_{500}$ ) mg/kg respectievelijk. Voorts veroorzaken de verbindingen slechts in geringe mate emesis of sterotyp gedrag bij doses die bij de draaiproeven met ratten doeltreffend blijken te zijn.

De farmaceutische preparaten volgens de uitvinding die dopaminergische activiteit bezitten worden in gebruikelijke doseerseenheden bereid door een verbinding met de formule (1), een isomeer of een farmaceutisch aanvaardbaar additiezout daarvan in een niet-giftige hoeveelheid die voldoende is om in een patiënt die een mens of een dier kan zijn de gewenste farmacodynamische activiteit voort te brengen, op bekende wijze met een niet-giftige farmaceutische drager te vermengen. De preparaten bevatten bij voorkeur het actieve bestanddeel in een actieve doch ongiftige hoeveelheid die tussen ongeveer 25 mg en ongeveer 500 mg actief bestanddeel per doseerseenheid ligt doch deze hoeveelheid hangt van de gewenste specifieke biologische activiteit en van de toestand van de patiënt af. Voor het stimuleren van centrale dopamine receptoren zijn in het algemeen kleinere doses nodig dan voor perifere receptoren. De doseerseenheden worden 1 - 5 keer per dag toegediend.

Het farmaceutische vehiculum kan b.v. een vaste stof of een vlosistof zijn. Voorbeelden van geschikte vaste vehicula zijn lactose, terra alba, sucrose, talk, gelatine, agar, pectine, acacia, magnesiumstearaat, stearinezuur e.d. Voorbeelden van vloeibare vehicula zijn siroop, aardnotenolie, olijfolie, water e.d. Het vehiculum of excipiens kan ook een bekend materiaal bevatten dat de afgifte van de actieve verbinding vertraagt, zoals glycerylmonostearaat of glyceryl distearaat, die als zodanig of tezamen met was of paraffine kunnen worden toegevoegd.

Men kan een groot aantal farmaceutische vormen toe-

7807819

passen: Wordt b.v. een vast vehiculum voor orale toediening toegepast, dan kan het preparaat tot tabletten worden verwerkt, in poeder of korrelvorm in een harde gelatinacapsule worden gebracht of de vorm van een artsenijtabletje of een ruitje hebben. De hoeveelheid vast vehiculum kan zeer verschillend zijn doch is bij voorkeur 25 mg - 1 g. Past men een vloeibaar vehiculum toe dan komt een siroop, emulsiey zachte-gelatine-capsule, steriel injectievlosistof in b.v. een ampul of een al of niet waterhoudende vloeibare suspensie in aanmerking.

10 De farmaceutische preparaten worden op gebruikelijke wijze door mengen, korrelen en indien nodig samenpersen, of mengen en oplossen van de bestanddelen bereid, waardoor het eindproduct wordt verkregen.

15 De methode voor het opwekken van dopamineergische activiteit volgens de uitvinding omvat het inwendig toedienen aan een patiënt die deze activiteit nodig heeft van een verbinding met de formule (1) of een farmaceutisch aanvaardbaar zuur-additiezout daarvan, gewoonlijk in combinatie met een farmaceutisch vehiculum, in een niet-giftige hoeveelheid die voldoende is om genoemde bovenbeschreven activiteit te ontplooien. Men kan de preparaten op elke wijze toedienen die er toe leidt dat de actieve verbinding bij de te stimuleren dopamine receptoren terecht komt, zoals b.v. oraal of parenteraal, hoewel aan de orale toediening de voorkeur wordt gegeven. Men doet er goed aan een aantal keren gelijke doses toe te dienen, zoals b.v. 2 of 3 keer daags waarbij per dag ongeveer 50 mg - ongeveer 2 g wordt toegediend. Bij toepassing van bovenbeschreven methode wordt met een minimum één nevenverschijnselen bloeddrukverlagende, diuretische of parkinsonverschijnselen-bestrijdende activiteit ontplooid.

20 Onderstaande voorbeelden dienen uitsluitend om bereiding en toepassing van de verschijnselen van de uitvinding toe te lichten. Deskundigen kunnen zelf variaties op deze voorbeelden bedenken.

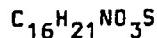
7807819

VOORBEELD I

Men roerde 4,84 g natriumhydride (57%'s dispersie in minerale olie), nadat dit met hexaan was uitgewassen om de olie te verwijderen, werd in 70 cm<sup>3</sup> droog dimethylsulfoxyde geroerd en 5 1 uur onder een argonatmosfeer op 65 - 68°C verwarmd. Daardoor werd een heldere groenachtige oplossing verkregen. De warmtebron werd verwijderd en er werd 75 cm<sup>3</sup> droog tetrahydrofuran toegevoegd. De aldus verkregen oplossing werd in een methanol/ijsbad tot 5°C gekoeld waarna in ongeveer 5 minuten 19 g (93 mol) trimethyl-10 fulsoniumjodide in 100 cm<sup>3</sup> droog dimethylsulfoxyde werd toegevoegd. Nadat alles was toegevoegd werd het reactiemengsel nog eens 5 minuten geroerd.

Men voegde langzaam een oplossing van 10,4 g (93 mmol) 2-thioessencarboxaldehyde in 120 cm<sup>3</sup> tetrahydrofuran toe terwijl 15 het reactiemengsel op 0° tot -5°C werd gehouden. Toen alles was toegevoegd werd het mengsel nog 5 minuten en vervolgens 1 uur bij kamertemperatuur geroerd, waarna het met 500 cm<sup>3</sup> ijswater werd verduld en 4 keer met ether werd geëxtraheerd. De samengevoegde extracten werden met verzadigde keukenzoutoplossing uitgewassen en gedroogd. Door verwijdering van drooggemiddel en oplosmiddel werd 10,1 g ruw 2-epoxyethylthioeen (een geelachtige vloeistof) verkregen die bij vacuumdestillatie 8,1 g (69%) licht-gele vloeistof (kookpunt 0,15 mm, 43 - 5°C) opleverde.

Een mengsel van 11,6 g (64 mmol) homoveratrylamine en 25 8,1 g (64 mmol) 2-epoxyethylthioeen werd onder roeren een nacht onder argon op 100°C verwarmd. Het reactiemengsel werd tot kamertemperatuur afgekoeld en in een silica-kolom (700 g) aan chromatografie onderworpen en met benzene/ethylacetaat gesluierd. Op deze wijze werd het gewenste produkt van zijn isomeer gescheiden. 30 Door herkristallisatie uit ethylacetaat/hexaan werd 3,6 g (18,4%) zuiver N-(beta-hydroxy-beta-2-thienyl)ethylhomoveratrylamine met een smp. van 102°C verkregen.



Berekend: 62,51% C; 6,89% H; 4,56% N

35 Gevonden: 62,36% C; 6,69% H; 4,51% N



7807819

3,6 g (11,8 mmol) N-(beta-hydroxy-beta-2-thiinyl)-  
 ethylhomoveratrylamine werd opgelost in een mengsel van 36 cm<sup>3</sup>  
 azijnzuur en 18 cm<sup>3</sup> geconc. waterstofchloridezuur. De aldus  
 verkregen oplossing werd 3 uur onder terugvloskoeling gekookt.  
 Het reactiemengsel werd onder verminderde druk ingedempt tot een  
 bruin residu dat vervolgens in een 5%'s natriumcarbonaatoplossing  
 werd gesuspendeerd en grondig met ethylacetaat geëxtraheerd.  
 De extracten werden samengevoegd, 1 keer met verzedigde keuken-  
 zoutoplossing uitgewassen en gedroogd. Door droogmiddel en oplos-  
 sing te verwijderen verkreeg men 3,3 g van een dik olieachtig  
 residu (96% rendement); 1-(2'-thiinyl)-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-  
 tetrahydro-1H-3-benzazepine.

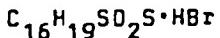
De hierboven beschreven werkwijze is de basismethode  
 voor het bereiden van de verbinding volgens de uitvinding. Andere  
 kunnen worden bereid door equivalenta hoeveelheden van de in  
 genoemde reactie toegepaste 2'-thiinyl reactiecomponenten door  
 het juiste heterocyclische carboxaldehyde of ethylepoxyde te  
 vervangen.

Deze verbinding kan ook worden bereid door 8,9 g  
 (40 mmol) 1-hydroxy-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-  
 benzazepine met 5 cm<sup>3</sup> thiolen in 45 cm<sup>3</sup> trifluorazijnzuur een  
 nacht bij kamertemperatuur onder argon te behandelen. Nadat de  
 vluchtige bestanddelen d.m.v. een stripbehandeling waren  
 verwijderd werd het residu in 250 cm<sup>3</sup> 3N waterstofchloridezuur  
 opgelost. Deze zure oplossing werd grondig met ether uitgewassen,  
 met geconc. ammoniumalkalisch gemaakt en 3 keer met ethyl-  
 acetaat geëxtraheerd. De extracten werden samengevoegd, 1 keer  
 met geconc. keukenzoutoplossing uitgewassen en met watervrij  
 kaliumcarbonaat gedroogd. Door droogmiddel en oplosmiddel te  
 verwijderen verkreeg men 9,2 g van de gewenste base in de vorm  
 van een olieachtig residu (81%).

Een monster van dit olieachtige residu werd in ethyl-  
 ether opgelost waarna een oplossing van waterstofbromide in  
 ether werd toegevoegd. Er werd een gebroken-wit neerslag ver-  
 kregen. Door herkristallisatie uit methanol/ethylacetaat werd

7807819

het zuivere hydrobromide met een smp. van 215° verkregen.



Berekend: 51,90% C; 5,44% H; 3,78% N

Gevonden: 52,10% C; 5,58% H; 3,65% N

5 VOORBEELD II

3,5 g (12 mmol) 1-(2'-thiönyl)-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine opgelost in 60 cm<sup>3</sup> methyleenchloride werd d.m.v. een methanol/ijs bad tot -12° afgekoeld waarna druppelsgewijs 6 cm<sup>3</sup> (62 mmol) boriumtribromide werd toegevoegd.  
 10 De aldus verkregen oplossing werd 1,5 uur bij kamertemperatuur gerroerd en werd vervolgens onder verminderde druk tot een bruin residu ingedampt. Het residu werd in ijs gekoeld en langzaam met methanol behandeld. De methanol werd bij kamertemperatuur onder verminderde druk verdampt. Het residu werd nogmaals met methanol behandeld en in een warmwaterbad van 50° onder verminderde druk aan een stripbehandeling onderworpen. Deze behandeling werd  
 15 3 keer herhaald. Het sindresidu werd op een silica-kolom die met een 9:1 mengsel van chloroform/ethanol werd geëluweerd aan chromatografie onderworpen of in water opgelost, eventueel  
 20 onopgelost materiaal werd afgefiltreerd en het waterhoudende filtraat werd aan vriesdroging onderworpen, hetgeen zuiver 1-(2'-thiönyl)-7,8-dihydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-3-1H-benzazepine hydrobromidezout, smp. 239-40° (ontleding), rendement ongeveer 70%, opleverde.



Berekend: 49,13% C; 4,71% H; 4,09% N; 9,37% S

Gevonden: 48,91% C; 4,59% H; 4,10% N; 9,10% S

Men verkrijgt de vrije base door het zout in een minimale hoeveelheid water op te lossen en langzaam een 5%'s natriumbicarbonaat oplossing toe te voegen tot de base zich afscheidt.

7807819

VOORBEELD III

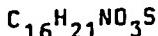
5        3-Thiofeencarboxaldehyde werd volgens een uit de literatuur bekende werkwijze (Org. Syn. Coll. Vol. IV blz. 918-9) uit 3-thenylbromide bereid dat op zijn beurt weer volgens een uit de literatuur bekende werkwijze (Org. Syn. Coll. Vol. IV, blz. 921-3) uit 3-methylthiofeen was verkregen.

10      Men roerde 11,7 g (0,28 mol) natriumhydride (57%’s dispersie in minerale olie die ter verwijdering van de olie met hexaan was uitgewassen) gedurende 2 uur bij 60 - 65°C onder een argonatmosfeer met droog dimethylsulfoxyde (196 cm<sup>3</sup>). Het mengsel werd met 196 cm<sup>3</sup> droog tetrahydrofuran verdunt en tot -5°C afgekoeld, waarna 57,12 g trimethylsulfoniumjodide (0,28 mol) in 196 cm<sup>3</sup> droog dimethylsulfoxyde in een zodanig tempo werd toegevoegd dat de temperatuur van het reactiemengsel niet boven 15     0°C kwam. Nadat alles was toegevoegd werd nog 1 minuut gerroerd, waarna 13,4 g (0,12 mol) 3-thiofeencarboxaldehyde in 84 cm<sup>3</sup> tetrahydrofuran werd toegevoegd. Het methanol/ijs bad werd verwijderd waarna men het reactiemengsel 1,5 uur op kamertemperatuur hield, het vervolgens met 1,1 ijswater verdunde en met ether 20     extraheerde. De extracten werden samengevoegd, met een verzedigde natriumchloride-oplossing uitgewassen en met watervrij natriumsulfaat gedroogd. Door drooggemiddel en oplosmiddel te verwijderen werd 16,5 g ruw 3-epoxyethylthiofeen verkregen. Aangezien de spectrale waarden (infrarood = ir en kernmagnetische resonantie = nmr) bevrugdigend waren werd de epoxyverbinding gebruikt zonder verder te worden gezuiverd.

25      Men verwarmde een mengsel van 39,8 g (0,22 mol) homoveratrylamine en 24,8 g (0,195 mol) 3-epoxyethylthiofeen een nacht onder roeren op 100°C. Het reactiemengsel werd tot kamertemperatuur afgekoeld en met 5%’s ethylacetaat in petroleumether gerroerd. De oplossing werd afgeschonken en de kristallen werden nog 2 keer met hetzelfde mengsel van oplosmiddelen uitgewassen waardoor N-(beta-hydroxy-beta-3'-thiinyl)-ethylhomoveratrylamine werd verkregen. Na herkristallisatie uit ethylacetaat werd 35     21,5 g zuiver produkt met een smp. van 113 - 4°C (rendement 36%)

7807819

verkregen.



Berekend: 62,51% C; 6,89% H; 4,56% N

Gevonden: 61,87% C; 6,92% H; 4,65% N

Men loste 9,2 g (30 mmol) N-(beta-hydroxy-beta-3-thienyl)-ethylhomoveratrylamine in 92 cm<sup>3</sup> azijnzuur en 46 cm<sup>3</sup> geconcentreerd waterstofchloride op. Het mengsel werd 3 uur onder terugvloeikoeling gekookt en onder verminderde druk tot een bruin residu gestript, dat vervolgens met 5%'s carboneatoplossing werd behandeld en met ethylacetaat werd geëxtraheerd. De organische extracten werden samengevoegd, twee keer met keukenzoutoplossing uitgewassen en boven watervrij natriumsulfaat gedroogd. Door droogmiddel en oplosmiddel te verwijderen werd 8,7 g dik olieachtig residu (rendement 99%) 1-(3'-thienyl)-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine verkregen.

Een monster van deze vrije base werd in methanol opgelost, waarna men etherisch waterstofchloride toevoegde totdat een ander zuur was. Deze zure oplossing werd gedroogd en herkristalliseerde uit methanol-ethyleacetaat verkreeg men het zuivere hydrochloridezout (smp. 178°).

Men koelde 5,25 g (18 mmol) 1-(3'-thienyl)-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-3-1H-benzazepine, opgelost in 90 cm<sup>3</sup> methyleenchloride d.m.v. een methanol/ijsbad tot -12° af en voegde druppelsgewijs 9 cm<sup>3</sup> boriumtribromide (93 mmol) toe. Men liet de verkregen oplossing 1½ uur op kamertemperatuur komen. Het oplosmiddel werd door strippen verwijderd, hetgeen een bruin residu opleverde, dat werd afgekoeld en zorgvuldig met methanol behandeld. De methanol werd onder verminderde druk afgedampt en het verkregen residu werd nogmaals met methanol behandeld en bij 50° gestript. Deze behandeling werd driemaal herhaald, waardoor men 4,2 g ruw 1-(3'-thienyl)-7,8-dihydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-3-1H-benzazepine hydrobromide verkreeg. Dit werd verder door chromatografie op silica geszuiverd, met 9:1 chloroform:methanol geëluweerd en opgelost in water, met houtskool behandeld en gefiltreerd. Door het filtraat aan vriesdroging te onderwerpen



7807819

verkreeg men 2,8 g roodachtig-gel gekleurde amorf poeder  
(smp. 254-6° ontl.).



Berekend: 46,10% C; 5,11% H; 3,84% N; 8,73% S

5

Gevonden: 45,84% C; 4,89% H; 3,68% N; 8,39% S

#### VOORBEELD IV

Men voegt aan 181 g (1 mol) homoveratrylamine in 1 liter  
ethanol 117 g (1,1 mol) benzaldehyde toe. Het mengsel werd 15  
minuten bij kamertemperatuur geroerd. Daarna werd langzaam een  
10 oplossing van 100 g kaliumborohydride in 500 cm<sup>3</sup> koud water toe-  
gevoegd, terwijl de oplossing door van buitenaf te koelen in de  
buurt van kamertemperatuur werd gehouden. Toen de hydride-oplos-  
sing geheel was toegevoegd, werd het reactiemengsel 5 uur  
geroerd, vervolgens gekoeld en met 6N waterstofchloridezuur  
15 aangezuurd. Door verder tot 0° af te koelen, sloeg het N-benzyl  
homoveratrylamine hydrochloridezout neer, dat door filtreren  
werd verzameld. Het ruwe produkt werd uit ethanol herkristalliseerd  
(smp. 204-6°).

20 Men suspendeerde 44 gram (0,143 mol) van het N-benzyl-  
homoveratrylamine hydrochloridezout in 440 cm<sup>3</sup> droog dimethyl-  
formamide. Hieraan voegde men 100 g (0,725 mol) poedervormig  
watervrij kaliumcarbonaat en 29 g (0,17 mol) broomacetaldehyde  
dimethylacetale toe. Men liet het reactiemengsel onder roeren  
20 - 24 uur onder argon onder terugvrieskoeling koken. Daarna  
werden de zouten door filtreren verwijderd en werd het filtraat  
onder verminderde druk ingedempt, waardoor een donkerbruine olie  
werd verkregen. Deze werd in een mengsel van water en ethyl-  
acetaat opgelost, waarne de lagen werden gescheiden. De waterlaag  
werd grondig met ethyleacetaat gescreeneerd. De samengevoegde  
30 organische lagen werden nog eens met een zoutoplossing uitge-  
wassen, gedroogd en het oplosmiddel werd verdampd, hetgeen 46 g  
ruw produkt opleverde (bruine stroop, rendement 90%). Door  
chromatografie verkreeg men 64% zuiver N-benzyl-N-(beta-3,4-  
dimethoxyfenyl)ethyleminoacetaldehyde.dimethylacetale.

7807819

Men loste 24 g dimethylacetaal in 240 cm<sup>3</sup> geconcentreerd HC1:HOAc:H<sub>2</sub>O (verhouding 3:2:1) op en liet een en ander een nacht bij kamertemperatuur staan. Vervolgens werd dit in 1 liter ijswater gegoten, door toevoegen van geconcentreerde ammoniak tot pH 8 basisch gemaakt en met ethylacetaat geëxtraheerd. De extracten werden samengevoegd, nog eens met een verzadigde zoutoplossing uitgewassen en boven watervrij natriumsulfaat gedroogd. Door het droogmiddel en het oplosmiddel te verwijderen verkreeg men 19,5 g ruw produkt (rendement 92%).

Bij chromatografie op een silicakolom verkreeg men zuiver N-benzyl-1-hydroxy-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine in een rendement van 51%. Het oliehoudende produkt kon uit ethylacetaat-hexaan worden herkristalliseerd.

Bovenstaande uitvoerig beschreven "dimethylacetaal"-reactie is een andere algemene methode die voor het bereiden van verschillende 1-hydroxybenzazepine-tussenprodukten volgens de uitvinding kan worden gebruikt, met als uitgangsmaterialen verschillende gesubstitueerde N-lagere alkyl- of fenylalkylhomoveratrilyaminen, in het bijzonder de N-methyl-, N-benzyl- of N-fenethylhomoveratrilyaminen. De reactie verloopt blijkbaar niet met de N-H aminen. De N-benzylverbindingen worden het meest algemeen gebruikt, omdat de beschermende groep gemakkelijk kan worden verwijderd, hetgeen hieronder wordt beschreven.

Men loste 1,1 gram van het zuivere N-benzyl-1-hydroxyl benzazepine in 50 cm<sup>3</sup> methanol op en voegde 220 mg 10%'s palladium op houtskool, bevochtigd met butanol toe. De oplossing werd 4 uur onder waterstof bij 2,8 atm. geschud. De katalysator werd door filtreren verwijderd en het filtraat werd onder verminderde druk ingedampt, hetgeen een enigszins gele siroop opleverde die uit ethylacetaat werd gekristalliseerd.

Herkristallisatie uit acetonitrile (smp. 153-4°) leverde zuiver 1-hydroxy-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine een nieuwe sleutelverbinding op.

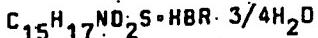
Men loste 8,9 gram (40 mmol) 1-hydroxy-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine en 2,5 cm<sup>3</sup> 2-methyl-thiofeen

7807819

in 45 cm<sup>3</sup> trifluorazijnzuur op. Men liet het reactiemengsel een nacht bij kamertemperatuur staan, dampft het onder verminderde druk tot een oliehoudend residu in, dat in 250 cm<sup>3</sup> 3N waterstofchloridezuur werd opgelost. De zure oplossing werd grondig met ether uitgewassen, met geconcentreerde ammoniak basisch gemaakt en tenslotte met ethylacetaat geëxtraheerd. De organische extracten werden samengevoegd, met een verzadigde zoutoplossing uitgewassen en boven watervrij natriumeulfaat gedroogd. Door droogmiddel en oplosmiddel te verwijderen verkreeg men 10,1 g. 5  
 10 1-(5'-methyl-2'-thienyl)-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine in de vorm van een olie (83,3%); smp. (HC1) 227-228°. Op dezelfde wijze werden 1-(2'-thienyl)-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine en 1-(2'-furyl)-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine met thiofeen, 2-broomthiofeen en furan bereid.

#### VOORBEELD V

Men loste 4,6 gram (15 mmol) 1-(5'-methyl-2'-thienyl)-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-3-1H-benzazepine in 45 cm<sup>3</sup> methyleenchloride onder argon op, de oplossing werd door een methanol-ijsbad tot -12° afgekoeld, waarna langzaam 78 cm<sup>3</sup> boriumtrifluoride in methyleenchloride (1 g/5 cm<sup>3</sup>) werd toegevoegd. De verkregen donkerbruine oplossing liet men in een uur op kamertemperatuur komen, waarna zij onder verminderde druk tot een bruin residu werd ingedampft. Dit werd tot 0° afgekoeld, 20  
 25 men voegde langzaam methanol toe en dampfte in. Een en ander werd vijfmaal herhaald, waarna het verkregen bruine gom in water werd opgelost en door een "Supercel"-kussen werd gefiltreerd. Het filtraat werd een vriesdroging onderworpen, waardoor men een geslachtig poeder verkreeg dat door chromatografie op silicagel 30  
 35 werd gezuiverd. Door slutie met 9:1 chloroform-methanol verkreeg men 2,4 g zuiver 1-(5'-methyl-2'-thienyl)-7,8-dihydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrobromide (smp. 169° ontl.).



Berekend: 48,72% C; 4,91% H; 3,78% N

Gevonden: 48,86% C; 4,84% H; 3,87% N

7807819

Op gelijke wijze worden de 7,8-dihydroxy-1-(2'-thiänyl), (5'-broom-2'-thiänyl) en (2'-furyl) congeneren uit de 7,8-dimethoxy-verbindingen van voorbeeld IV bereid.

#### VOORBEELD VI

Een mengsel van 10,2 g (0,056 mol) homoveratrylamine en 5,9 g (0,053 mol) 2-epoxyethylfuran werd bereid, een nacht op een stoombad verwarmd en op de in voorbeeld I beschreven wijze opgewerkt, waardoor N-(beta-hydroxy-beta-2'-furyl)ethylhomoveratrylamine in de vorm van een kristallijn vast materiaal werd verkregen dat uit ethylacetaat-petroleumether (smp. 90°) werd herkristalliseerd.

De furylaminoalcohol (2,9 g) werd een nacht bij kamertemperatuur in 30 cm<sup>3</sup> trifluorazijnzuur gecycliseerd. Het zwarte mengsel werd in 20 cm<sup>3</sup> ammoniumhydroxyde/300 cm<sup>3</sup> ijs en 40 cm<sup>3</sup> ethylacetaat gegoten, waarna nog meer ammoniak werd toegevoegd tot de pH 9 was. De samengevoegde organische laag en opeenvolgende extracten werden met een zoutoplossing uitgewassen en boven watervrij natriumsulfaat gedroogd. Door het oplosmiddel in vacuo te verdampen nadat het drooggemiddel was verwijderd verkreeg men 2,51 g van een oliehoudend produkt 1-(2'-furyl)-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine. Dit materiaal is gelijk aan hetzelfde produkt dat door katalytisch hydrogeneren van het N-benzylderivaat (voorbeelden VII en VIII) met palladium-op-houtskool in methanol bij 50° werd verkregen.

#### VOORBEELD VII

Een oplossing van 20,1 g (64 mmol) 1-hydroxy-N-benzyl-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine in 130 cm<sup>3</sup> methyleenchloride werd met 14 g (0,2 mol) furan en 16 cm<sup>3</sup> etherisch boriumtrifluoride behandeld. Nadat het reactiemengsel een nacht bij kamertemperatuur had gestaan, werd het met geconcentreerd ammoniumhydroxyde en ijs geroerd. De methyleenchloride-fase werd afgescheiden en met 1 M fosforzuur geëxtraheerd. De zure extracten werden neutraal gemaakt en met ethylacetaat geëxtra-



7807819

heerd. De gedroogde extracten werden tot 19,8 g ruw produkt ( $1-(2'-furyl)-3\text{-benzyl-}7,8\text{-dimethoxy-}2,3,4,5\text{-tetrahydro-}1\text{H-3-benzazepine}$ ) ingedampt, dat door chromatografie op silica werd gezuiverd.

#### 5 VOORBEELD VIII

Het volgens voorbeeld VII bereide N-benzylprodukt (14,2 g, 0,12 mol) in methyleenchloride liet men met  $145 \text{ cm}^3$  borium tribromide-methyleenchloride ( $1 \text{ g}/5 \text{ cm}^3$ )  $1,25$  uur bij kamertemperatuur reageren. Het gewenste  $1-(2'\text{-furyl})\text{-3-benzyl-}7,8\text{-dihydroxy-}2,3,4,5\text{-tetrahydro-}1\text{H-3-benzazepine}$  werd op bovenbeschreven wijze gefsoleerd. Deze verbinding werd op de in voorbeeld VI beschreven wijze door hydrogenolyse gedebenzyleerd, waardoor  $1-(2'\text{-furyl})\text{-3-benzyl-}7,8\text{-dihydroxy-}2,3,4,5\text{-tetrahydro-}1\text{H-3-benzazepine}$  als bovenbeschreven werd gefsoleerd. Deze verbinding werd op de in voorbeeld VI beschreven wijze door hydrogenolyse gedebenzyleerd waardoor  $1-(2'\text{-furyl})\text{-7,8-dihydroxy-}2,3,4,5\text{-tetrahydro-}1\text{H-3-benzazepine}$  werd verkregen. Het hemifumaraatzout werd in methanol bereid en uit water herkristalliseerd (smp.  $267^\circ$  ontl.).



Berekend: 62,43% C; 5,73% H; 4,56% N

Gevonden: 62,78% C; 6,14% H; 4,52% N

#### VOORBEELD IX

Men liet drie oplossingen, elk bestaande uit 0,31 g (1 mmol) 2-hydroxy-3-benzyl-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine in  $2 \text{ cm}^3$  methyleenchloride dat boriumtrifluoride-etheraat bevatte, een nacht bij kamertemperatuur met een overmaat furan, 2-methylfuran en 2-cyanomethylfuran reageren. Elke oplossing werd in een ammoniakoplossing afgeschrikte, gefsoleerd en naar silicagel overgebracht. Bij dunne-laagchromatografie op silicagel met cyclohexaanethylacetaat (7:3) werden  $R_f$ -waarden van resp. 0,68, 0,70 en 0,43 gevonden, terwijl die van het uitgangsmateriaal 0,14 was. Dit zijn de 2'-furyl-, 5'-methyl-2'-furyl-



7807819

en 5'-cyanomethyl-2'-furylcongeneren die naar kaus op de beschreven wijze kunnen worden gedebenzyleerd en gedemethyleerd, waardoor 1-(2'-furyl)-7,8-dihydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine, de methylfuryl- en cyanomethylfurylcongeneren worden verkregen.

Wanneer men deze reactie met 1-hydroxy-3-methyl-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (op de in voorbeeld IV beschreven wijze uit N-methylhomoveratrylamine bereid) en 2-methylthiofeen herhaalt verkrijgt men 1-(5'-methyl-2'-thiänyl)-3-methyl-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine. Door op bovenbeschreven wijze te demethyleren verkrijgt men 1-(5'-methyl-2'-thiänyl)-3-methyl-7,8-dihydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrobromide.

#### VOORBEELD X

Men liet een mengsel van 7,9 g (25,2 mmol) 1-hydroxy-3-benzyl-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine, 6,35 g (50,4 mmol) methylfuroaat en 6,2 cm<sup>3</sup> (50,4 mmol) borium-trifluoride etheraat 1½ uur bij kamertemperatuur reageren. Men voegde nog 3,1 cm<sup>3</sup> trifluoride toe waarna men een en ander een nacht bij kamertemperatuur liet staan. Het produkt 1-(5'-carbo-methoxy-2'-furyl)-benzyl-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine werd volgens de in de vorige voorbeelden toegepaste methodes geïsoleerd en gezuiverd. Dit materiaal werd tot de 7,8-dihydroxy verbinding gedemethyleerd en gedebenzylerd als bovenbeschreven, hetgeen 1-(5'-carbomethoxy-2'-furyl)-7,8-dihydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hemifumaraat hydraat, smp. 198-200° (ontl.) opleverde.

#### VOORBEELD XI

Door op de in voorbeeld I beschreven wijze 2-chloor-3,4-dimethoxyfenylethylamine, 2-fluor-3,4-dimethoxyfenylethylamine of 2-trifluormethyl-3,4-dimethoxyfenylethylamine (bereid via 2-trifluormethyl-3,4-dimethoxytolueen) in een stoichiometrische hoeveelheid met 2-epoxyethylthiofeen te laten reageren verkrijgt

7807819

men 2-chloor-1-(2'-thiënyl)-7,8-dihydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-  
 1H-3-benzazepine, 6-fluor-1-(2'-thiënyl)-7,8-dihydroxy-2,3,4,5-  
 tetrahydro-1H-3-benzazepine en 6-trifluormethyl-1-(2'-thiënyl)-  
 7,8-dihydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine via de 7,8-  
 5 dimethylathers daarvan.

VOORBEELD XII

Men lost een mengsel van 4,5 g 6-chloor-7,8-dimethoxy-  
 1-(2'-thiënyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine, 0,02 cm<sup>3</sup>  
n-butylbromide en 0,02 mol kaliumhydroxyde in 120 cm<sup>3</sup> droge  
 10 methanol op en laat dit 48 uur onder terugvloekoeling koken.  
 Het reactiemengsel wordt gedroogd, in ethyleacetaat opgenomen  
 en gefilterd om anorganische zouten te verwijderen. Het filtraat  
 wordt met water uitgewassen, gedroogd en ingedampt hetgeen  
 15 3-n-butyl-6-chloor-7,8-dimethoxy-1-(2'-thiënyl)-2,3,4,5-tetra-  
 hydro-1H-3-benzazepine oplevert.

Het 3-n-butyl benzazepine (0,01 mol) wordt in 120 cm<sup>3</sup>  
 droog methyleenchloride opgelost, waarna druppelsgewijs bij -10°  
 0,032 mol boriumtribromide wordt toegevoegd. De oplossing wordt  
 tot kamertemperatuur verwarmed en 2 uur gererd. De overmaat  
 20 boriumtribromide wordt door druppelsgewijs onder koelen met ijs  
 toevoegen van methanol vernietigd. Men laat de koude oplossing  
 om het waterstofbromide te verwijderen onder terugvloekoeling  
 koken, waarna wordt ingedampt. Het residu wordt onder terugvloekoeling  
 25 3-n-butyl-6-chloor-7,8-dihydroxy-1-(2'-thiënyl)-2,3,4,5-tetra-  
 hydro-1H-3-benzazepine hydrobromide wordt verkregen.

Men past bovenbeschreven N-alkyleringsmethode toe, doch  
 gebruikt 7,8-dimethoxy-1-(5'-methyl-2'-thiënyl)-2,3,4,5-tetra-  
 30 hydro-1H-3-benzazepine als uitgangsverbinding en verkrijgt de  
 N-allyl-, N-fenethyl-, N-butyl-, N-amyl of N-2,2-dimethylallyl-  
 derivaten. Hydrolyse van de methoxygroepen als bovenbeschreven  
 levert de actieve 7,8-dihydroxyverbindingen op.



7807819

VOORBEELD XIII

Men suspendeert 3,9 g 7,8-dihydroxy-1-(3'-thiënyl)-  
 2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine in 25 cm<sup>3</sup> aceton en voegt  
 0,7 g (0,016 mol, 10% overmaat) ethyleenoxyde toe. Het mengsel  
 5 wordt naar een drukkolf overgebracht en ongeveer 40 uur bij  
 omgevingstemperatuur gerroerd. Daarna wordt het reactiemengsel  
 10 30 minuten op 60-80°C verwarmd, afgekoeld en gefiltererd. Door  
 het filtraat in te dampen verkrijgt men een vast materiaal dat in  
 ethylacetaat wordt opgenomen en nogmeals met ether neergeslagen.  
 Het aldus verkregen vaste materiaal wordt in ethanol opgelost en  
 15 met etherisch waterstofchloride behandeld, hetgeen 7,8-dihydroxy-  
 3-(2-hydroxy-ethyl)-1-(3'-thiënyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-  
 benzazepine hydrochloride oplevert.

VOORBEELD XIV

15 Men lost 4,0 g 3-benzyl-7,8-dihydroxy-1-(2'-thiënyl)-  
 2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (berekid uit het 3-ongesubsti-  
 tuerde benzazepine door een reactie met benzylbromide bij aan-  
 wezigheid van kaliumcarbonaat) in 50 cm<sup>3</sup> azijnzuuranhydride op,  
 waarna de oplossing een uur op een stoombad wordt verwarmd. Het  
 20 reactiemengsel wordt afgekoeld, men voegt ijswater toe en dampft  
 de oplossing droog. Het residu wordt met ethylacetaat fijngewreven,  
 de oplossing met water uitgewassen, gedroogd en het oplos-  
 middel wordt in vacuo verwijderd waardoor een olie overblijft.  
 Deze wordt in ether opgelost, waarna etherisch waterstofchloride  
 25 wordt toegevoegd en 3-benzyl-7,8-diacetoxy-1-(2'-thiënyl)-2,3,4,5-  
 tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrochloride neerslaat.

30 Men lost 7,8-dihydroxy-1-(2'-thiënyl)-2,3,4,5-tetra-  
 hydro-1H-3-benzazepine hydrobromide (10 g) in trifluorazijnzuur  
 op, waarna men een en ander 1 - 2 uur bij kamertemperatuur met een  
 stoichiometrische hoeveelheid acetylchloride laat reageren. Het  
 reactiemengsel wordt ingedampt, waarna het residu in ether-i-  
 propanol wordt fijngewreven, hetgeen het gewenste diacetoxy-  
 derivaat oplevert.

Wanneer men andere alkenoylanhydriden of chloriden



7807819

gebruikt verkrijgt men verschillende 7,8-alkanooylderivaten zoals de diacetoxy derivaten van 2'-furyl-, 5'-methyl-2'-furyl-, 5'-cyanomethyl-, 3'-thiënyl-, 5'-methyl-2'-thiënyl-, en 5'-broom-2'-thiënyl-verbindingen.

**5      VOORBEELD XV**

7,8-Dihydroxy-1-(2'-thiënyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (5 g) wordt in 500 cm<sup>3</sup> benzene gesuspendeerd. Men voegt snel druppelsgewijs 15 g trifluoracijnzuurhydride toe. De oplossing wordt nog een uur geroerd en de vluchtige materialen worden door strippen verwijderd, waardoor het N,O,O-tris-trifluoacetyladerivaat overblijft. Dit wordt direct bij 500 cm<sup>3</sup> methanol gevoegd, waarna men enige minuten waterstofchloridegas erdoorheen laat borrelen. Het reactiemengsel wordt 2 uur geroerd, waarna het oplosmiddel door strippen wordt verwijderd, waardoor 7,8-dihydroxy-1-(2'-thiënyl)-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine overblijft.

**VOORBEELD XVI**

Droog dimethylformamide (50 cm<sup>3</sup>) wordt viermaal gadesoxygeneerd door vacuum te trekken en de gevaccineerde kolf weer met argon te vullen. Men voegt 5 g 7,8-dihydroxy-1-(2'-thiënyl)-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine toe dat oplost terwijl de oplossing nogmaals wordt gadesoxygeneerd. Men voegt 5,3 g methyleenchloride, 5 g calciumcarbonaat en 0,13 g koperoxyde toe, waarna de oplossing voor de laatste keer wordt gadesoxygeneerd. Het reactiemengsel wordt 2 uur onder argon op 150° verhit.

Het wordt opgewerkt door het onder roeren in 2 liter ijswater te gieten. De waterhoudende suspensie wordt viermaal met 300 - 400 cm<sup>3</sup> ether geëxtraheerd, waarna de ether nog eens driemaal met 1,5 liter water wordt geëxtraheerd. De ether wordt gedroogd en ingedampt. Het residu wordt in chloroform opgelost en aan chromatografie op silicagel onderworpen, hetgeen 7,8-methyleendioxy-1-(2'-thiënyl)-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-



7807819

tetrahydro-1H-3-benzazepine oplevert.

VOORBEELD XVII

Een suspensie van 7,8-dihydroxy-1-(2'-thiënyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrobromide (3,4 g) in methanol (40 cm<sup>3</sup>) laat men met 2,5 g 2,3-dichloor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon in methanol 1 uur bij 0° reageren. Het 1-(2'-thiënyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7,8-dion hydrobromide wordt door filtreren verzameld en met ether uitgewassen. Het dionhydrobromidezout wordt bij een overmaat methyl mercaptan in methanol gevoegd. De oplossing wordt na 1 uur ingedampt, waardoor een residu van de 6-methylthio- en 9-methylthio-isomeren wordt verkregen. Door scheiding op een kolom silicagel verkrijgt men 6-methylthio-1-(2'-thiënyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrobromidezout.

Op soortgelijke wijze worden de 6-methylthio-3'-thiënyl- en 2'-furylcongeneren bereid.

VOORBEELD XVIII

Men loste 5,5 gram (18 mmol) 7,8-dimethoxy-1-(5'-methyl-2'-thiënyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine in 120 cm<sup>3</sup> ethylformiaat op en liet dit 24 uur onder terugvloeikeling koken. Nadat 50 cm<sup>3</sup> ethylether was toegevoegd, werd het reactiemengsel driemaal met 30 cm<sup>3</sup> 3N waterstofchloridezuur, tweemaal met 20 cm<sup>3</sup> 5%'s natriumbicarbonaat en vervolgens met een zoutoplossing uitgewassen. Nadat boven natriumeultaat was gedroogd en het drooggemiddel verwijderd, werd het oplosmiddel verdampd, hetgeen 4,8 g van het oliehoudende N-formylderivaat opleverde.

VOORBEELD XIX

Men voegde aan 120 cm<sup>3</sup> ethylether onder argon 2,15 g lithiumaluminiumhydride en vervolgens 4,7 g (14,2 mmol) van het N-formylderivaat in 80 cm<sup>3</sup> benzeen toe. De verkregen suspensie werd zachtjes 5 uur onder terugvloeikeling gekookt. Vervolgens werd afgekoeld en werd de overmaat hydride door achtereenvolgens

7807819

toevoegen van  $6 \text{ cm}^3$  methanol in  $25\text{cm}^3$  ether,  $2,15 \text{ cm}^3$  water,  
 $2,15 \text{ cm}^3$  10% alkali en  $6,45 \text{ cm}^3$  water ontlaad. Het verkregen  
vaste materiaal werd door filtreren verwijderd. Het filtraat  
werd tot een olie ingedampt, die in ethylacetaat werd opgenomen  
5 en grondig met 3N waterstofchloridezuur geëxtraheerd. De zure  
extracten werden samengevoegd, met ether uitgewassen, tot pH 8  
basisch gemaakt en grondig met ethylacetaat geëxtraheerd. De  
organische extracten werden samengevoegd en boven watervrij  
10 natriumcarbonaat gedroogd. Door het drooggemiddel en het oplosmiddel  
te verwijderen verkreeg men  $3,6 \text{ g}$  1-(5'-methyl-2-thiényl)-3-  
methyl-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine.

Dit werd in methanol opgelost waarne men etherisch  
waterstofchloride toevoegde. De oplossing werd onder verminderde  
druk drooggestript, hetgeen 7,8-dimethoxy-1-(5'-methyl-2'-  
15 thiényl)-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine opleverde  
dat uit methanol-ethylacetaat hydrochloride werd herkristalliseerd.  
(Smp.  $227-8^\circ$ ).

Door de 1-(2'-thiényl), 1-(3'-thiényl)- of 1-(2'-furyl)-  
congeneren in de werkwijzen van de voorbeelden XIX - XX door  
20 voor de hand liggende variaties te vervangen verkrijgt men  
7,8-dimethoxy-1-(2'-thiényl)-3-methyl-3,3,4,5-tetrahydro-1H-3-  
benzazepine hydrochloride, 7,8-dimethoxy-1-(3'-thiényl)-3-methyl-  
2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrochloride of 7,8-  
25 dimethoxy-1-(2'-furyl)-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-  
benzazepine hemifumaraat. Wanneer men de ethers op bovenbeschreven  
wijze splitst verkrijgt men de drie dihydroxy-congeneren.

#### VOORBEELD XX

Wanneer men het dion hydrobromidezout met watervrij  
waterstofbromide in methyleenchloride of met verdund waterstof-  
30 bromidezuur behandelt verkrijgt men 6-broom-1-(2'-thiényl)-  
2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrobromidezout. Op gelijke  
wijze bereidt men de 6-broom-1-(5'-methyl-2'-thiényl)-, 6-broom-  
1-(2'-furyl)-, 6-bromo-3'-thiénylanaloge.

<u>Bestanddelen</u>	<u>Mg per capsule</u>
7,8-Dihydroxy-1-(5'-methyl-2'-thiönyl)- 2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (als zuuradditiezout)	125 (vrije base)
5 Magnesiumstearaat	2
Lactose	200

Bovengenoemde bestanddelen worden grondig met elkaar vermengd en naar harde gelatinencapsules overgebracht. Deze capsules worden oraal 1 - 5 maal per dag aan te behandelen patiënten toegediend voor het opwekken van dopaminergische activiteit.

#### VOORBEELD XXI

<u>Bestanddelen</u>	<u>Mg per tablet</u>
7,8-Dihydroxy-1-(2'-thiönyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (als zuuradditiezout)	200 (vrije base)
15 Maismeel	30
Polyvinylpyrrolidon	12
Maismeel	16
20 Magnesiumstearaat	3

De beide eerste bestanddelen worden grondig met elkaar vermengd en gegrانuleerd. De verkregen granules worden gedroogd, met het resterende zetmeel en magnesiumstearaat vermengd en tot tabletten gepreest.

25 De aldus bereide capsules of tabletten worden oraal toegediend aan mens of dier waarbij stimulering van hetzij de perifere of centrale dopaminerceptoren nodig is voor het verlagen van de bloeddruk of voor het behandelen van de symptomen van de ziekte van Parkinson, binnen bovengenoemde doseringen.

30 Eveneens kunnen andere verbindingen met de formule (1) en karakteristieke voorbeelden daarvan op dezelfde wijze worden verwerkt, waardoor farmaceutische preparaten worden verkregen die op grond van de chemische eigenschappen en daaraan verbonden biologische activiteit volgens de beschreven proefmethodes volgens de uitvinding kunnen worden gebruikt.



7807819

Een ondergroep verbindingen binnen de groep met de  
 formule (1) bestaat uit verbindingen, waarin:  
 R fenethyl, benzyl, lager alkyl met 1-5 C-atomen,  
 hydroxyethyl of lager alkenyl met 3-5 C-atomen is;  
 5 R<sub>1</sub> waterstof, halogenen, trifluormethyl, lager alkylthio,  
 trifluormethylthio, methyl of methoxy is;  
 R<sub>2</sub> en R<sub>3</sub> elk waterstof, lager alkyl met 1-5 C-atomen,  
 lager alkanoyl met 2-5 C-atomen of, samen, methyleen  
 of ethyleen zijn;  
 10 R<sub>4</sub> waterstof, halogenen of methyl is; en  
 X -O- of -S- is.  
 In deze ondergroep zijn bijzondere verbindingen die  
 waarin R methyl of allyl is; R<sub>1</sub> waterstof, chloor, broom of  
 methylthio is; R<sub>2</sub> en R<sub>3</sub> gelijk en waterstof, methyl of acetyl zijn;  
 15 R<sub>4</sub> waterstof of 5'-methyl en X -S- is.

De verbindingen van boven genoemde ondergroep hebben een  
 bijzonder nuttige bloeddrukverlagende activiteit, daar zij  
 arteriële hypotensie en daarmee gepaard gaande bradycardie  
 veroorzaken. Deze activiteit wordt aangetoond bij verdoofde  
 20 ratten met spontaan verhoogde bloeddruk (SHR). Bij deze farmaco-  
 logische methode worden volwassen mannelijke SHR met een gewicht  
 van ongeveer 350 - 400 g met pentobarbitalnatrium (65 mg/kg i.p.)  
 verdoofd. De trachea wordt van een canule voorzien en men laat  
 de ratten spontaan ademen. Van een van een canule voorziene  
 25 halsslagader wordt de pulsatiële arteriële bloeddruk d.m.v. een  
 Stathamrichting (P23AA) gemeten. De gemiddelde arteriële  
 bloeddruk wordt als diastolische bloeddruk plus 1/3 polsdruk  
 berekend. De hartslag wordt door middel van een cardiotachometer  
 30 die door de systolische bloeddruk wordt aangezet bewaakt. De  
 fasische arteriële bloeddruk en de hartslag worden d.m.v. een  
 oscillograaf met meerdere kanalen geregistreerd. Oplossingen van  
 het geneesmiddel worden via een van een canule voorziene staart-  
 35 ader toegediend. Men laat ongeveer 10 minuten na het toedienen  
 verstrijken om het preparaat te laten equilibreren. Hierna worden  
 de direct meetbare parameters bepaald. Vervolgens wordt elke rat



7807819

een aanvangsdoses van 1 mcg/kg van de proefverbinding toegediend. De arteriële-bloeddruk- en hartslagresponses worden geregistreerd en als absolute verandering van de respectieve vergelijkingswaarde, die vlak voor het inspuiten was vastgesteld, uitgedrukt.

- 5 Deze opeenvolgende handelingen worden met tussenpozen van ongeveer 5 - 10 minuten herhaald, waarbij de doseringen van de proefverbinding hoger worden, totdat elke rat afzonderlijke doses van 1, 3, 10, 30, 100, 300 en 1000 mcg/kg heeft ontvangen.

In onderstaande tabel worden de responses van de gemiddelde arteriële bloeddruk en hartslag die bij de verdoofde SHR volgens bovenbeschreven methode worden teweeggebracht bij i.v. toediening aan drie ratten van 7,8-dimethoxy-3-methyl-4-(5'-methyl-2'-thienyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine in de vorm van het hydrochloridezout (dosis in mcg/kg van de vrije base) vermeld.

Verandering van de gemid. bloeddruk (mmHg)

1 mcg/ kg	3 mcg/ kg	10 mcg/ kg	30 mcg/ kg	100 mcg/ kg	300 mcg/ kg	1000mcg/ kg
+5,6±1,3	+10,0±1,1	+7,3±1,7	-21,6±11,3	-88,0±7,9	-75,0±7,2	-67,2±4,4

20 Verandering van de hartslag (slagen/minuut)

1 mcg/ kg	3 mcg/ kg	10 mcg/ kg	30 mcg/ kg	100 mcg/ kg	300 mcg/ kg	1000 mcg/ kg
-4,6±1,7	-1,0±1,5	-0,6±2,8	-73,6±25,4	-174±29,7	-144±20,8	-98±25,2

De verbinding bracht dus gemiddelde maximale veranderingen van de arteriële bloeddruk van -88 mmHg en van de hartslag van -174 slagen/minuut teweeg, waarbij de van de dosis afhankelijke bloeddrukverlaging bij 30 - 1000 mcg/kg en bradycardia over de gehele doseringsreeks plaatsvond.

7807819

Conclusies

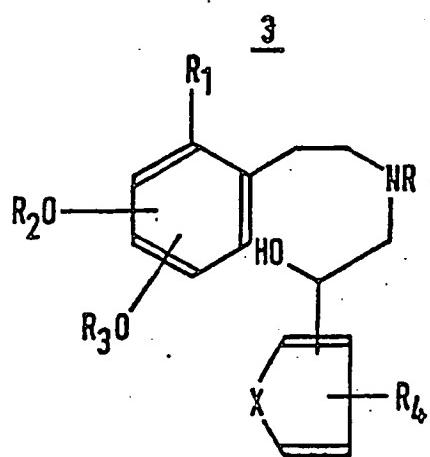
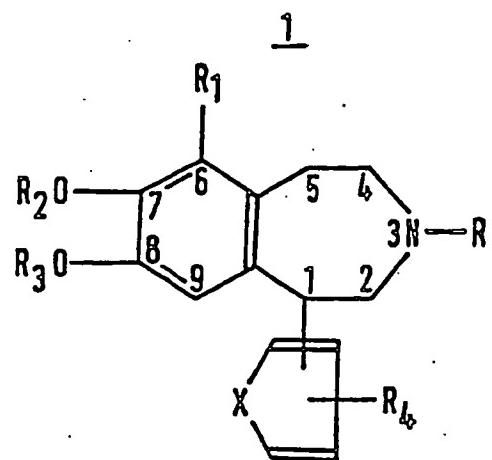
1. Verbinding met de formule (1), met het kenmerk, dat R waterstof, benzyl, fenethyl, lager alkanoyl met 1-5 C-atomen, lager alkyl met 1-5 C-atomen, hydroxyethyl of lager alkenyl met 3-5 C-atomen is;
- 5 R<sub>1</sub> waterstof, halogeen, trifluormethyl, methylthio, trifluormethylthio, methyl of methoxy is;
- R<sub>2</sub> en R<sub>3</sub> elk waterstof, lager alkyl met 1-5 C-atomen, lager alkanoyl met 2-5 C-atomen, of samen, methyleen of ethyleen is;
- 10 R<sub>4</sub> waterstof, halogeen, cyanomethyl, methyl of carbomethoxy is; en X -O- of -S- is; of de farmaceutisch aanvaardbare niet-giftige zouten daarvan.
2. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat X -S- en R methyl is.
- 15 3. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat R methyl is, R<sub>1</sub> waterstof is, R<sub>2</sub> en R<sub>3</sub> beide methyl zijn, R<sub>4</sub> waterstof of methyl en X -S- is.
4. Verbinding volgens conclusie 3, met het kenmerk, dat R<sub>4</sub> 20 5'-methyl en X -S- is en de thiénylring bij 2' is aangehecht.
5. Verbinding volgens conclusie 4, met het kenmerk, dat het zout het hydrochloride is.
6. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat R methyl is en R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> en R<sub>4</sub> waterstof zijn.
- 25 7. Verbinding volgens conclusie 6, met het kenmerk, dat op de 2'-plaats een thiénylring is aangehecht.
8. Verbinding volgens conclusie 6, met het kenmerk, dat de thiénylring op de 3'-plaats is aangehecht.
9. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat R methyl en X -O- is.
- 30 10. Farmaceutisch preparaat met dopaminergische of bloeddrukverlagende activiteit, met het kenmerk, dat dit een doelmatige en niet-giftige hoeveelheid van een verbindung volgens conclusie 1 en een excipiëns hiervoor omvat.

7807819

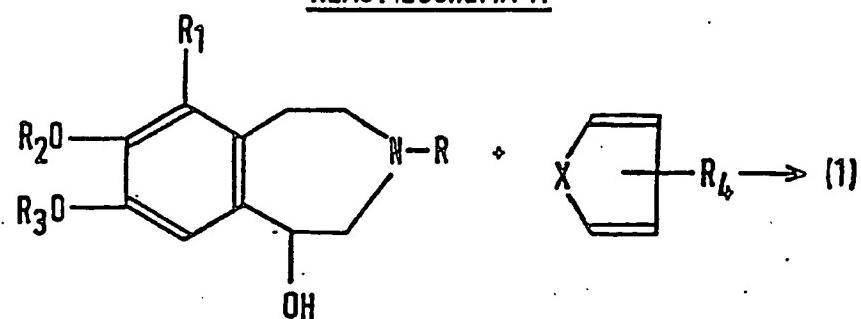
11. Werkwijze voor het bereiden van een verbinding met de formule (1), met het kenmerk, dat men een verbinding met de formule (4) waarin R lager alkyl, benzyl of fenethyl is, R<sub>1</sub> waterstof, halogenen, trifluormethyl, methylthio, trifluormethylthio, methyl of methoxy is; en R<sub>2</sub> en R<sub>3</sub> lager alkyl en samen methyleen of ethyleen zijn; bij aanwezigheid van tenminste één equivalent van een zure katalysator, met een verbinding met de formule (5), waarin R<sub>4</sub> waterstof, halogenen, methyl, cyanomethyl of carbomethoxy is, laat reageren, waarna naar keus volgens in de techniek bekende methodes N-alkylering, O-dealkylering of alkylering en zoutvorming plaatsvindt.
12. Werkwijze volgens conclusie 11, met het kenmerk, dat R methyl en X -S- is.
13. Werkwijze volgens conclusie 11, met het kenmerk, dat R methyl is, R<sub>1</sub> waterstof is, R<sub>2</sub> en R<sub>3</sub> methyl zijn, R<sub>4</sub> 5'-methyl is, X -S- is en de thiénylring op de 2'-plaats is aangehecht.
14. Werkwijze volgens conclusie 13, met het kenmerk, dat een niet-giftig zout wordt gevormd.
15. Werkwijze volgens conclusie 14, met het kenmerk, dat het hydrochloride- of methaansulfonaatzout wordt gevormd.
16. Verbinding met de formule (4), met het kenmerk, dat R waterstof, lager alkyl, benzyl of fenethyl is, R<sub>1</sub> waterstof, halogenen, trifluormethyl, methylthio, trifluormethylthio, methyl of methoxy is; en R<sub>2</sub> en R<sub>3</sub> lager alkyl en samen methyleen of ethyleen zijn; en de zuuradditiezouten daarvan.
17. Verbinding volgens conclusie 16, met het kenmerk, dat R<sub>2</sub> en R<sub>3</sub> methyl zijn en R methyl, benzyl of waterstof is.
18. Verbinding volgens conclusie 16, met het kenmerk, dat R methyl is, R<sub>1</sub> waterstof is en R<sub>2</sub> en R<sub>3</sub> beide methyl zijn.
19. Werkwijze voor het bereiden van een farmaceutisch preparaat met dopaminergetische en bloeddrukverlagende activiteit, met het kenmerk, dat men een volgens conclusies 11 t/m 15 bereide verbinding in voor geneeskundige doeleinden geschikte vorm brengt.
20. Gevormde preparaten, zoals tabletten, capsules e.d., verkregen volgens conclusie 19.



7807819



REACTIESCHEMA A



7807819

Smithkline Corp.

3/7/1

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI  
(c) 2003 Thomson Derwent. All rts. reserv.

002270692

WPI Acc No: 1979-69902B/197938

Pharmaceutically active benzazepine cpds. - specifically, substd.  
1-thienyl and furyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine(s)

Patent Assignee: SMITHKLINE CORP (SMIK )

Inventor: CHIFAIYIM N; HOLDEN K G

Number of Countries: 012 Number of Patents: 013

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week	
ZA 7803701	A	19790528				197938	B
NL 7807819	A	19800123				198007	
SE 7807038	A	19800128				198007	
NO 7802241	A	19780128				198008	
DK 7802895	A	19800204				198009	
FI 7801975	A	19800229				198012	
AT 7804915	A	19800415				198019	
CA 1090797	A	19801201				198102	
HU 20152	T	19810627				198129	
IL 54975	A	19821231				198310	
CH 636871	A	19830630				198328	
IT 1096764	B	19850826				198649	
IT 1097271	B	19850831				198650	

Priority Applications (No Type Date): ZA 783701 A 19780628

Abstract (Basic): ZA 7803701 A

Thienyl or furyl 3-benzazepine derivs. of the formula (I) and their salts are new: (where R = H, phenethyl, benzyl, 1-5 C alkanoyl (incl. HCO-, CH<sub>3</sub>CO-, CF<sub>3</sub>CO-), 1-5 C alkyl, HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> or 3-5 C alkenyl; R<sub>1</sub> = H, halo, CF<sub>3</sub>-, methylthio, CF<sub>3</sub>S-, CH<sub>3</sub> or CH<sub>3</sub>O; R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> = H, 1-5 C alkyl or 2-5 C alkanoyl, or together form -CH<sub>2</sub>- or -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; R<sub>4</sub> = H, halo, -CH<sub>2</sub>CN, -COOCH<sub>3</sub> or CH<sub>3</sub>; X = O or S).

USE

(I) are cardiovascular agents, peripheral and central dopaminergic agents, antiparkinsonism agents.

Derwent Class: B02

International Patent Class (Additional): A61K-031/55; C07D-223/16;  
C07D-333/04; C07D-405/04; C07D-407/04; C07D-409/04; C07D-491/05

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**